

**Dermatological compositions containing cis-urocanic acid.****Publication number:** DE4121030 (A1)**Also published as:****Publication date:** 1992-01-02

EP0467116 (A1)

**Inventor(s):** STAEB FRANZ DR [DE]; SALIERMANN GERHARD DR [DE];  
HOPPE UDO DR [DE]; ENGEL WALTER [DE]

EP0467116 (B1)

**Applicant(s):** BEIERSDORF AG [DE]

EP0467116 (B2)

**Classification:**

JP4230321 (A)

**- International:** A61K8/49; A61K31/415; A61K31/4164; A61P17/00; A61P37/08;  
A61Q7/00; A61Q19/00; C07D233/00; C07D233/64; A61KB3/0;  
A61K31/415; A61K31/4164; A61P17/00; A61P37/00; A61Q7/00;  
A61Q19/00; C07D233/00; (IPC1-7): A61K31/415

ES2075272 (T5)

**- European:** A61K8/49F; A61K31/415; A61K31/415; A61Q7/00; A61Q19/00M**Application number:** DE19914121030 19910626**Priority number(s):** DE198904020739 19890629

Abstract not available for DE 4121030 (A1)

Abstract of corresponding document: EP 0467116 (A1)

Dermatological compositions with an effective content of cis-urocanic acid and/or derivatives thereof, and the use of dermatological compositions containing cis-urocanic acid for the treatment and prophylaxis of inflammatory or allergic dermatoses and for the care and restoration of sensitive or stressed skin.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 41 21 030 A 1

⑯ Int. Cl. 5:  
A 61 K 31/415

⑯ Aktenzeichen: P 41 21 030.1  
⑯ Anmeldetag: 26. 6. 91  
⑯ Offenlegungstag: 2. 1. 92

DE 41 21 030 A 1

⑯ Innere Priorität: ⑯ ⑯ ⑯

29.06.90 DE 40 20 739.0

⑯ Anmelder:

Beiersdorf AG, 2000 Hamburg, DE

⑯ Erfinder:

Stäb, Franz, Dr., 2127 Echem, DE; Sauermann,  
Gerhard, Dr., 2351 Wiemersdorf, DE; Hoppe, Udo,  
Dr., 2000 Hamburg, DE; Engel, Walter, 2080  
Pinneberg, DE

⑯ Dermatologische Zusammensetzungen mit einem Gehalt an cis-Urocaninsäure

⑯ Dermatologische Zusammensetzungen mit einem wirksa-  
men Gehalt an cis-Urocaninsäure und/oder deren Derivaten  
sowie die Verwendung dermatologischer Zusammensetzung-  
en mit einem Gehalt an cis-Urocaninsäure zur Behandlung  
und Prophylaxe entzündlicher oder allergischer Dermatosen  
sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder  
beanspruchter Haut.

DE 41 21 030 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Produkte zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Dermatosen sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Präparate zur topischen Anwendung.

Dermatosen erzeugen bei den Betroffenen ein starken Leidensdruck. Die Anzahl entzündlicher oder allergischer Dermatosen steigt in den industrialisierten Ländern stetig. Untersuchungen belegen, daß berufbedingte Hauterkrankungen dabei offensichtlich eine wesentliche Rolle spielen. Besonders Berufsdermatosen sind für die erkrankten Personen von besonderer Bedeutung, da sie in vielen Fällen einen Berufswechsel erzwingen. Zumindest aber erfordern sie verstärkte Vorsichtsmaßnahmen.

Produkte zur Behandlung dieser Erkrankungen sind an sich bekannt, insbesondere werden Antihistamika oder Glucocorticoide eingesetzt. Zur Prophylaxe hingegen sind bislang keine geeigneten Präparate bekannt.

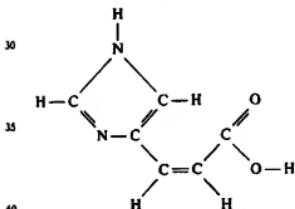
Die Zusammensetzungen des Standes der Technik, die mittlerweile in manchen handelsüblichen Formulierungen eingesetzt werden, haben jedoch einige Nachteile:

15 Antihistaminika verursachen bei vielen Personen Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Permanente Anwendung von Glucocortikoiden (z. B. Cortisol) ist wegen vieler unangenehmer Nebenwirkungen aus medizinischen Gründen meist nicht vertretbar. Ähnliches gilt auch für die meisten sogenannten NSAID (non steroid anti-inflammatory drugs).

**Aufgabe der vorliegenden Erfassung war es somit, Wege zu finden, die Nachteile des Standes der Technik zu vermeiden. Insbesondere sollten Mittel zur Verfügung gestellt werden, die wirksam zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher oder allergischer Dermatosen sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut eingesetzt werden können, ohne daß die geschilderten Nebenwirkungen auftreten.**

Erfundungsgemäß werden diese Aufgaben gelöst durch dermatologische Zusammensetzungen mit einem wirksamen Gehalt an cis-Urocaninsäure oder deren Derivate.

cis-Urocaninsäure (auch cis-Urocansäure oder cis-4-Imidazolylacrylsäure genannt) ist durch folgende Strukturformel gekennzeichnet



Sie hat die Summenformel  $C_4H_6N_2O_2$  und die Molekulargmasse 138,12. cis-Urocaninsäure entsteht beispielsweise durch UV-Bestrahlung des trans-Isomeren, welches in der menschlichen Haut und auch im Schweiß vorkommt. Die Verwendung des trans-Isomeren als Sonnenschutzmittel ist bekannt.

Unter Derivaten der cis-Urocaninsäure werden in erster Linie verstanden ihre Ester und Salze sowie auch Produkte, die durch Substitution am Imidazolylrest entstehen.

Es hat sich in höchst überraschender Weise gezeigt, daß cis-Urocaninsäure antiphlogistisch wirkt, die Folgen allergischer Reaktionen mildert und in hohem Maße allergischen Reaktionen vorbeugt.

**Aufgrund dieser antiphlogistischen und antiallergischen Potenz sind die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen wirksam gegen Psoriasis, Neurodermitis und Kontaktdermatitis und Autoimmunkrankheiten, wie z. B. Vitiligo, Pruritus, Alopecia areata, Ichthyose sowie Atonie, bei denen ein ähnlicher Wirkmechanismus vorliegt.**

Vitaming, Pruritus, Asperula arena, Ichthyose sowie Atopie, bei denen ein allmählicher Klinischer Verlauf besteht. In den erfahrungsgemäßen Zusammensetzungen liegt die cis-Urocaninsäure vorzugsweise in Konzentrationen von 0,00001 mg/ml bis 60 mg/ml vor. Bevorzugt sind Zusammensetzungen mit Konzentrationen von 0,01 mg/ml bis 2,0 mg/ml, insbesondere von 0,05 mg/ml bis 1,0 mg/ml, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung.

Die erfundsgemäße Zusammensetzungen werden topisch auf der Haut des Patienten, angewandt. Bevorzugt sind mehrere Anwendungen am Tag in einer Zeit, die zur Heilung des Patienten ausreicht, z. B. 14 Tage, und in einer genügend großen Menge.

Die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen werden *extern* topisch, auf der Haut des Patienten, angewandt, wenn Prophylaxe gewünscht ist. Bevorzugt sind mehrere Anwendungen am Tag in einer Zeit, die zur Prophylaxe des Patienten ausreicht, z. B. 14 Tage, und in einer genügend großen Menge.

Erfüllungsgemäß cis-Urocaninsäure-haltige Formulierungen können vorteilhaft gewählt werden aus allen gängigen Anwendungsbereichen, z. B. Crèmes, Gelen, Lotionen, Sprays, Milchen usw. Es hat sich als günstig erwiesen, wäßrige oder alkoholisch/wäßrige oder alkoholische oder acetosan/wäßrige oder acetosane oder acetonisch/alkoholische Lösungen der cis-Urocaninsäure in die Formulierungen einzuarbeiten.

Es ist ferner von Vorteil, den Zusammensetzungen Hilfs- und/oder Zusatzstoffe einzufügen, die die Stabilität der cis-Urocaninsäure bzw. deren Derivate erhöhen oder die aus galenischer Sicht die Qualität der Zusammensetzungen verbessern oder verändern.

Hilfs- und Zusatzstoffe sind beispielsweise Verdicker, Füllstoffe, Farbstoffe, Emulgatoren, zusätzliche Wirkstoffe wie Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Penetrationsverstärker, Konservierungsmittel, Alkohol, Wasser, Salze, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

Ganz besonders vorteilhaft ist es, den erfundungsgemäßen Zusammensetzungen ungesättigter Fettsäuren zuzusetzen, da diese die Wirkung der cis-Urocaninsäure noch in überraschender Weise verstärken. Bevorzugt sind dabei gamma-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, Ölsäure sowie deren Derivate, vorteilhaft die entsprechenden Ester und Salze. Die ungesättigten Fettsäuren liegen vorzugsweise in Konzentrationen von 0,2 bis 2,0 Gew.-% vor, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Es ist durchaus günstig, Gemische aus cis- und trans-Urocaninsäure zu verwenden. Dabei geht die erfundungsgemäße Wirkung zwar von der cis-Verbindung aus, dennoch kann der Anwender aus den Eigenschaften der trans-Verbindung Nutzen ziehen. Vorteilhaft ist es, das Racemat aus cis- und trans-Urocaninsäure zu verwenden (1:1).

Insbesondere ist es auch vorteilhaft, trans-Urocaninsäure Ultraviolettrstrahlung auszusetzen, wobei ein Gemisch aus cis- und trans-Isomeren entsteht, und dieses Gemisch in die entsprechende Formulierung einzuarbeiten.

Ansonsten sind die üblichen Maßregeln zu beachten, die dem Fachmann bekannt sind.

Die folgenden Beispiele dienen dazu, die Erfindung zu beschreiben, ohne daß beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken. cis-Urocaninsäure wird in den Beispielen abgekürzt als UCS.

### Beispiel 1

#### Wäßrige Zubereitung (Gesichtswasser)

	Gew.-%	
PEG-40-hydrogenated Castor Oil	0,811	
Dipropylenglycol	2,534	
PEG-8	1,521	
Na <sub>2</sub> EDTA	0,253	
Polymer JR 125	0,025	30
UCS	0,750	
Wasser VES, ad	100,000	

### Beispiel 2

#### Wäßrige Zusammensetzung

	Gew.-%	
Polyfettsäureester (Cetiol HE)	16,000	
PPG-3-Myristylether (Witconol APM)	1,000	
Propylenglycol	3,000	
Glycerin	40,000	45
UCS	0,500	
Wasser VES, ad	100,000	

### Beispiel 3

#### Hydrogel (Polyacrylgel)

	Gew.-%	
Acrylsäurepolymerisat (Carbopol 934)	1,000	
Tris(hydroxymethylamino)methan (Tris)	1,000	
Glycerin	2,000	
Propylenglycol	2,000	60
UCS	0,050	
Wasser VES, ad	100,000	

## Beispiel 4

## Hochwasserhaltige Zubereitung (sehr weich)

		Gew.-%
5	Ceteareth (Cremophor A 25)	0,100
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	0,400
	Vaseline, DAB 9	12,500
10	Mineralöl, DAB 9	11,000
	Ceteareth-6-stearylalkohol (Cremophor A 6)	6,000
	UCS	0,020
15	Wasser VES, ad	100,000

## Beispiel 5

## Hochwasserhaltige Zubereitung (weich)

		Gew.-%
20	Ceteareth-25 (Cremophor A 25)	1,500
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	8,500
25	UCS	0,250
	Wasser VES, ad	100,000

## Beispiel 6

## Hochwasserhaltige Zubereitung (weich)

		Gew.-%
35	Ceteareth-25 (Cremophor A 25)	2,000
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	8,000
	Vaseline, DAB 9	10,000
	Mineralöl, DAB 9	10,000
40	UCS	0,100
	Wasser VES, ad	100,000

## Beispiel 7

## Hochwasserhaltige Zubereitung (mittelfest)

		Gew.-%
50	Ceteareth-25	3,000
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	17,000
	UCS	0,175
55	Wasser VES, ad	100,000

60

65

## Beispiel 8

## Dünnlüssige Lotion

	Gew.-%	5
Ceteareth-25 (Cremophor A 25)	1,000	
Ceteareth-6-stearylalcohol (Cremophor A 6)	1,000	
Glycerin-mono-distearat (Tegin normal)	2,000	
Cetylalcohol	1,000	10
Isopropylmyristat	1,450	
Glycerin	1,000	
Polyvinylpyrrolidon	0,500	
UCS	0,125	15
Wasser VES, ad	100,000	

## Beispiel 9

## Dickflüssige Lotion

	Gew.-%	20
Ceteareth-25 (Cremophor A 25)	2,000	
Cetaryl Alcohol (Lanette O)	3,000	
Mineralöl, DAB 9	5,000	
Propylenglycol	3,000	
Polyvinylpyrrolidon	0,500	
UCS	0,300	30
Wasser VES, ad	100,000	

## Beispiel 10

## W/O-Crème

	Gew.-%	40
Glycerinsorbitanfettsäureester (Ariacel 481)	6,000	
Mikrokristallines Wachs (Lunacera M)	1,000	
Neutralöl	3,000	
Paraffinöl	19,000	
Magnesiumstearat	1,000	45
Propylenglycol	3,700	
Magnesiumsulfat ( $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ )	0,700	
UCS	1,000	
Wasser VES, ad	100,000	50

## Beispiel 11

## W/O-Emulsion

	Gew.-%	55
Polyoxyethylen-Glycerin-Sorbitan-Fettsäureester (Ariacel 988)	3,600	
Polyoxyethylen-Fettsäureester (Ariacel 989)	1,400	60
Cetaryl Alcohol (Lanette O)	2,000	
Mineralöl, DAB 9	25,000	
Paraben-Mischung	nach Belieben	
Magnesiumsulfat ( $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ )	0,700	65
UCS	1,250	
Wasser VES, ad	100,000	

## Beispiel 12

## W/O-Lotion

		Gew.-%
5		
	Glycerinsorbitanfettsäureester (Ariacel 481)	1,300
	Polyoxyethylen-Fettsäureester (Ariacel 989)	3,700
	Neutralöl (Miglyol)	6,000
10	Paraffinöl, DAB 9	14,000
	Propylenglycol	3,800
	Magnesiumsulfat ( $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ )	0,700
	UCS	0,060
15	Wasser VES, ad	100,000

## Beispiel 13

## O/W-Emulsion

		Gew.-%
20		
	PEG-100-Stearate (Ariacel 165)	5,000
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
	Mineralöl, DAB 9	25,000
	Paraben-Mischung	nach Belieben
	UCS	0,325
30	Wasser VES, ad	100,000

## Beispiel 14

## O/W-Emulsion

		Gew.-%
35		
	Polysorbate-60 (Tween 60)	3,000
	Sorbitan Stearate (Ariacel 60)	2,000
	Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000
	Mineralöl, DAB 9	25,000
	Paraben-Mischung	nach Belieben
	UCS	0,035
45	Wasser VES, ad	100,000

## Beispiel 15

## Kationenaktive Emulsion

		Gew.-%
50		
	Disteariddimethylammoniumchlorid (Genamin DS AC)	5,000
	Vaseline, DAB 9	5,000
	Isopropylpalmitat	2,000
	Cetylalcohol	1,000
	Siliconöl	0,100
55	Propylparaben	0,100
	Methylparaben	0,100
	Glycerin	4,000
	UCS	0,090
60	Wasser VES, ad	100,000
65		

## Beispiel 16

## Ionische Emulsion

	Gew.-%	5
Natrium Cetearylulfat (Emulgade F)	6,000	
Mineralöl, DAB 9	25,000	
Paraben-Mischung	nach Belieben	
UCS	0,450	10
Wasser VES, ad	100,000	

## Beispiel 17

## Ionische O/W-Emulsion

	Gew.-%	20
Stearinsäure	5,000	
Cetearyl Alcohol (Lanette O)	3,000	
Mineralöl, DAB 9	25,000	
Paraben-Mischung	nach Belieben	
Triethanolamin	1,000	25
UCS	0,080	
Wasser VES, ad	100,000	

Nachweis der durch cis-Urocaninsäure bewirkten Suppression der durch DNFB (Dinitrofluorbenzol) induzierten Kontaktallergie

30

## Material und Methoden

## Versuch (I)

35

Testtiere: Als Testtiere wurden zehn naive, syngene weibliche Mäuse (Alter: 12–14 Wochen) je Gruppe in den Experimenten gewählt.

Urocaninsäure: trans-Urocaninsäure wurde von Sigma (München, BRD) geliefert. Für die Isomerisierung wurde die trans-Urocaninsäurelösung (1% in doppelt destilliertem Wasser, mit NaOH auf pH 6,9 gepuffert) mit einer Osram Vitalux Lampe bestrahlt, wobei eine 50%ige Umwandlung des trans- zum cis-Isomeren erfolgte, kontrolliert durch HPLC-Analyse.

40

Die Lösung des cis/trans-Racemates wurde durch einen 0,1 µm Millipore Filter passiert und in die Wasserphase eine O/W-Crème (1 mg Urocaninsäure/ml Crème). Die O/W-Crème ohne Urocaninsäure (Placebo) diente als Kontrolle (siehe Tabelle 3).

45

## Induktion und Nachweis der Kontaktallergie auf DNFB

DNFB wurde von Sigma (München, BRD) geliefert und als Allergen benutzt, um eine Kontaktallergie (Delayed Hypersensitivity Reaction, DH) hervorzurufen. Vor der Sensibilisierung mit DNFB wurden 10 Mäuse je Gruppe während des Verlaufs von 3 Tagen täglich mit 100 µl Urocaninsäurecreme (Gruppe A) bzw. Placebo (Gruppe B) auf einer rasierten Hautfläche (6 cm<sup>2</sup>) der Bauchregion behandelt.

50

5 Stunden nach der letzten topischen Applikation der Crèmes wurden die Mäuse beider Gruppen durch epikutane Behandlung der rasierten Hautflächen mit 30 µl einer 0,6%igen DNFB-Lösung in Aceton/Olivendöl (4 : 1) sensiviert.

55

8 Tage nach der Sensibilisierung wurden die Mäuse der Gruppe A mit 10 µl der Urocaninsäurecreme (Datengruppe A II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placebocrème (Datengruppe A I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Gleichzeitig wurden die Mäuse der Gruppe B mit 10 µl der Urocaninsäurecreme (Datengruppe B II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placebocrème (Datengruppe B I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Die Verteilung der behandelten Ohren (links oder rechts) wurde n beiden Tiergruppen durch Zufall entschieden.

60

Einen Tag darauf wurde die Dicke beider Ohren aller Gruppen mittels eines Mikrometers gemessen, um die Grundwerte zu ermitteln.

Danach wurden alle Mäuse auf der Oberfläche beider Ohren mit je 20 µl DNFB (0,5%) behandelt. 24 Stunden später wurde die Dicke der Ohren erneut gemessen.

65

Die DH-Antwort wurde als der durchschnittliche Zuwachs der Ohrendicke je Maus berechnet (netto-Ohrschwellung). Der Prozentsatz der DH-Suppression für die Ohren mit bzw. ohne Wirkstoffbehandlung wurde gemäß der Formel

$$\text{DH-Suppr.} = 100 - \frac{100 \cdot \text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe A)}}{\text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe B)}} (\%)$$

- 5 Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde durch den Wilcoxon U-Test errechnet.

Ergebnisse (s. Tabelle 1)

10 Die arithmetischen Mittelwerte der Ohrendicke in beiden Mäusegruppen vor der DNFB-Behandlung waren statistisch nicht unterschiedlich. Jedoch 24 Stunden nach der DNFB-Behandlung war die Ohrendicke der Datengruppe B I (s. Tabelle 1) im Vergleich zur Datengruppe A I signifikant angewachsen.

In Datengruppe A II war die DH-Antwort im Vergleich zu Datengruppe B I hochsignifikant supprimiert (58,3% Suppression) und im Vergleich zu den Datengruppen A I und B II signifikant supprimiert.

15 Diese Daten beweisen, daß entweder prophylaktische Behandlung mit cis-Urocaninsäure enthaltenden Formulierungen oder, falls die Sensibilisierung bereits eingetreten ist, die Behandlung mit cis-Urocaninsäure enthaltenden Formulierungen Schutz vor DH-Reaktionen bietet.

Tabelle 1

20 Effekt von O/W-Crèmes mit und ohne Urocaninsäure auf die DH-Antwort gegen DNFB

Datengruppe	von Tag 1-3 behandelt mit (Abdomen)	am Tage 11 behandelt mit (Ohr)	Ohrenschwellung am Tage 13
A I	Wirkstoff	Placebo	7,96 (0,90)
A II	Wirkstoff	Wirkstoff	4,95 (0,98)
B I	Placebo	Placebo	11,87 (1,07)
B II	Placebo	Wirkstoff	7,33 (0,57)

Wirkstoff = Crème mit Urocaninsäure

Placebo = Crème ohne Urocaninsäure

35 Die Werte für die Ohrenschwellung (Dickezuwachs) wurden gemessen in mm · 10<sup>-2</sup>. Die Werte in Klammern bedeuten die Standardabweichung des Mittelwertes.

Die Verhältnisse der Gruppen zueinander (Suppression der Ohrenschwellung in %) betragen:

A I : B I = 32,1%

40 A II : A I = 37,9%

A II : B I = 58,3%

A II : B II = 32,5%

B II : A I = 8,0%

B II : B I = 38,3%

45 Versuch (2)

Testtiere: Wie in Versuch (1).

50 Urocaninsäure: Wie in Versuch (1)

Die Lösung des cis/trans-Racemates wurde durch einen 0,1 µm Millipore Filter passiert und in die Wasserphase einer O/W-Crème (1 mg Urocaninsäure/ml Crème) eingebracht. Die Crème enthält zusätzlich 0,75 Gew.-% gamma-Linolensäure.

55 Die Crème ohne Urocaninsäure, aber mit gamma-Linolensäure (Placebo) diente als Kontrolle (s. Tabelle 2).

Induktion und Nachweis der Kontaktallergie auf DNFB

60 Vor der Sensibilisierung mit DNFB wurden 10 Mäuse je Gruppe während des Verlaufes von 3 Tagen täglich 10 µl Urocaninsäurecrème (Gruppe C) bzw. Placebo (Gruppe D) auf einer rasierten Hautfläche (6 cm<sup>2</sup>) der Baugregion behandelt.

5 Stunden nach der letzten topischen Applikation der Crèmes wurden die Mäuse beider Gruppen durch epikutane Behandlung der rasierten Hautflächen mit je 30 µl einer 0,6%igen DNFB-Lösung in Aceton/Olivenöl (4 : 1) sensibilisiert.

65 8 Tage nach der Sensibilisierung wurden die Mäuse der Gruppe C mit 10 µl der Urocaninsäurecrème (Datengruppe C II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placebocrème (Datengruppe C I) auf der Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Gleichzeitig wurden die Mäuse der Gruppe D mit 10 µl der Urocaninsäurecrème (Datengruppe D II) auf der Oberfläche eines Ohres bzw. 10 µl der Placebobräme (Datengruppe D I) auf der

Oberfläche des anderen Ohres eingerieben. Die Verteilung der behandelten Ohren (links oder rechts) wurde in beiden Tiergruppen durch Zufall entschieden.

Einen Tag darauf wurde die Dicke beider Ohren aller Gruppen mittels eines Mikrometers gemessen, um die Grundwerte zu ermitteln.

Danach wurden alle Mäuse auf der Oberfläche beider Ohren mit je 20 µl DNFB (0,5%) behandelt. 24 Stunden später wurde die Dicke der Ohren erneut gemessen.

Die DH-Antwort wurde als der durchschnittliche Zuwachs der Ohrendicke je Maus berechnet (netto-Ohrenschwellung). Der Prozentsatz der DH-Suppression für die Ohren mit bzw. ohne Wirkstoffbehandlung wurde gemäß der Formel

$$\text{DH-Supr.} = 100 - \frac{100 \cdot \text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe C)}}{\text{netto-Ohrenschwellung (Gruppe D)}} (\%)$$

Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde durch den Wilcoxon U-Test errechnet.

#### Ergebnisse (s. Tabelle 2)

Die arithmetischen Mittelwerte der Ohrendicke in beiden Mäusegruppen vor der DNFB-Behandlung waren statistisch nicht unterschiedlich. Jedoch 24 Stunden nach der DNFB-Behandlung war die Ohrendicke der Datengruppe D I (s. Tabelle 2) im Vergleich zu Datengruppe C I signifikant angewachsen.

In Datengruppe C II war die DH-Antwort im Vergleich zu Datengruppe D I hochsignifikant supprimiert (65,6% Suppression) und im Vergleich zu den Datengruppen C I und D II signifikant supprimiert.

Diese Daten beweisen, daß entweder prophylaktische Behandlung mit cis-Urocaninsäure und gamma-Linolensäure enthaltenden Formulierungen oder, falls die Sensitivierung bereits eingetreten ist, die Behandlung mit cis-Urocaninsäure und gamma-Linolensäure enthaltenden Formulierungen Schutz vor DH-Reaktionen bei Allergenkontakt bietet.

Tabelle 2

#### Effekt von O/W-Crèmes mit und ohne Urocaninsäure auf die DH-Antwort gegen DNFB

Datengruppe	vom Tag 1-3 behandelt mit (Abdomen)	am Tage 11 behandelt mit (Ohr)	Ohrschwellung am Tage 13
C I	Wirkstoff	Placebo	7,74 (0,87)
C II	Wirkstoff	Wirkstoff	4,02 (1,02)
D I	Placebo	Placebo	11,70 (1,01)
D II	Placebo	Wirkstoff	6,99 (0,70)

Wirkstoff = Crème mit Urocaninsäure und gamma-Linolensäure  
Placebo = Crème ohne Urocaninsäure, mit gamma-Linolensäure

Die Werte für die Ohrschwellung (Dickenzuwachs) wurden gemessen in mm  $\cdot 10^{-2}$ . Die Werte in Klammern bedeuten die Standardabweichung des Mittelwertes.

Die Verhältnisse der Gruppen zueinander (Suppression der Ohrschwellung in %) betragen:

C I : D I = 33,8%

C II : C I = 48,1%

C II : D I = 65,6%

C II : D II = 42,5%

D II : C I = 97%

D II : D I = 40,3%

#### Versuch (3)

#### Versuch auf antiphlogistische Wirkung

Nach UV-Bestrahlung (Sol 3, Firma Höhle) wurde die bestrahlte Haut (Fläche der Bestrahlungsfenster 1,0  $\cdot$  1,2 cm<sup>2</sup>, Rücken der Testpersonen) mit den Testpräparaten eingecremt.

(a) Testpräparat A wurde bei 14 Probanden [Alter: 31,2 Jahre (Mittelwert), Standardabweichung 7,7 Jahre] unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge 2 mg/cm<sup>2</sup> entsprach.

(b) Testpräparat B wurde bei 14 Probanden unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge 2 mg/cm<sup>2</sup> entsprach.

(c) Testpräparat C wurde bei 14 Probanden unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge 2 mg/cm<sup>2</sup> entsprach.

(d) Testpräparat D wurde bei 14 Probanden unmittelbar nach UV-Bestrahlung und ein weiteres Mal nach 6 Stunden aufgetragen. Die Crèmes wurden abgewogen, so daß die applizierte Menge 2 mg/cm<sup>2</sup> entsprach.

5

### Ergebnisse

Die entstehenden Erytheme wurden 24 Stunden nach Bestrahlung visuell beurteilt:

- (a) 12 Personen: schwaches Erythem, 2 Personen: deutliches Erythem;
- (b) 13 Personen: deutliches Erythem, 1 Person: schwaches Erythem;
- (c) 13 Personen: kein Erythem, 1 Person: schwaches Erythem;
- (d) 10 Personen: deutliches Erythem, 3 Personen: leichtes Erythem, 1 Person — schweres Erythem.

10

### Versuch (4)

15

Auf die volaren Unterarme einer Versuchsperson mit Nickelallergie wurde 3 Tage lang, einmal täglich, eine O/W-Crème der Zusammensetzung E (linker Arm) und eine O/W-Crème der Zusammensetzung F (rechter Arm, Placebo) aufgetragen. Unmittelbar nach dem letzten Auftragen wurden beide Unterarme mit 20 µl einer Zubereitung aus 0,1 Gew.-% NiSO<sub>4</sub> in Vaseline behandelt. Die Reaktionen wurden 72 Stunden nach Applikation des Allergens visuell beurteilt. Wo der mit Placebo behandelte Unterarm eine deutliche allergische Reaktion zeigte, war am mit Wirkstoff behandelten Arm nur eine sehr schwache Rötung sichtbar.

20

### Versuch (5)

25

Eine an Psoriasis leidende Versuchsperson wurde über einen Zeitraum von sechs Wochen mit (5.1) einer Zusammensetzung gemäß Crème A in der Gegend um den linken Ellbogen, (5.2) einer Zusammensetzung gemäß Crème B in der Gegend um den rechten Ellbogen behandelt. Beide Ellbogen zeigten vor dem Versuch Psoriasisssymptome, nämlich Plaqueformen.

30

### Ergebnis

Nach sechs Wochen waren die Psoriasisssymptome am linken Arm zurückgegangen, am rechten Arm waren sie unverändert geblieben.

35

### Versuch (6)

40

Eine an schwerer Psoriasis leidende Versuchsperson wurde über einen Zeitraum von sechs Wochen mit (6.1) einer Zusammensetzung gemäß Crème C in der Gegend um den linken Ellbogen, (6.2) einer Zusammensetzung gemäß Crème D in der Gegend um den rechten Ellbogen behandelt. Beide Ellbogen zeigten vor dem Versuch schwere Psoriasisssymptome, nämlich Plaqueformen.

45

### Ergebnis

50

Nach sechs Wochen waren die Psoriasisssymptome am linken Arm zurückgegangen, am rechten Arm waren sie unverändert geblieben.

### Tabelle 3

#### Zusammensetzungen gemäß den Versuchen (1) — (6)

55

Die wirkstoffhaltige Crème A hatte die Zusammensetzung

Gew.-%

60

Ceteareth-20	3,00
Cetylstearylalcohol	8,00
Vaseline	10,00
Mineralöl	10,00
UCS	1,00
Wasser VES	68,00

65

# DE 41 21 030 A1

Der Placebo B hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	5
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	
Wasser VES	69,00	10

Die wirkstoffhaltige Crème C hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	15
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	20
UCS	1,00	
gamma-Linolensäure	0,75	
Wasser VES	67,25	

Der Placebo D hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	30
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	
gamma-Linolensäure	0,75	35
Wasser VES	68,25	

Die wirkstoffhaltige Crème E hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	40
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	45
UCS	2,00	
Wasser VES	67,00	

Der Placebo F hatte die Zusammensetzung

	Gew.-%	
Ceteareth-20	3,00	55
Cetylstearylalcohol	8,00	
Vaseline	10,00	
Mineralöl	10,00	
Wasser VES	69,00	60

## Patentansprüche

1. Dermatologische Zusammensetzungen mit einem wirksamen Gehalt an cis-Urocaninsäure und/oder deren Derivate, insbesondere der Ester und der physiologisch verträglichen Salze.
2. Dermatologische Zusammensetzungen mit einem Gehalt an 0,00001 mg/ml bis 60 mg/ml cis-Urocaninsäure.

3. Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren und/oder deren Derivate.
4. Zusammensetzungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die ungesättigten Fettsäuren gewählt werden aus der Gruppe gamma-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure, Ölsäure, sowie deren Derivate, vorteilhaft die entsprechenden Ester und Salze.
5. Zusammensetzungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an ungesättigten Fettsäuren 0,2–2,0 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, beträgt.
6. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Gemisch aus cis- und trans-Urocaninsäure enthalten, insbesondere ein Racemat aus cis- und trans-Urocaninsäure.
7. Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, daß trans-Urocaninsäure Ultraviolettrstrahlung ausgesetzt wird, wobei ein Gemisch aus cis- und trans-Isomeren entsteht und dieses Gemisch in dermatologische Formulierungen eingearbeitet wird.
8. Verwendung dermatologischer Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1–5 zur Behandlung und Prophylaxe entzündlicher oder allergischer Dermatosen, Psoriasis, Neurodermitis und Autoimmunkrankheiten, z. B. Vitiligo, Pruritus, Alopecia areata, Ichthyose und Atopie sowie zur Pflege und Wiederherstellung empfindlicher oder beanspruchter Haut.
9. Verwendung von cis-Urocaninsäure oder Gemischen aus cis- und trans-Urocaninsäure in topischen Zubereitungen.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65